

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/046148 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 473/04**,  
A61K 31/522, A61P 3/10

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse  
173, 55216 INGELHEIM (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012821

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. November 2003 (11.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:  
102 54 304.6 21. November 2002 (21.11.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGEL-  
HEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ECKHARDT**,  
Matthias [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 BIBERACH  
(DE). **HIMMELSBACH**, Frank [DE/DE]; Ahornweg  
16, 88441 MITTELBIBERACH (DE). **LANGKOPF**,  
Elke [DE/DE]; Schloss 3, 88447 WARTHAUSEN (DE).  
**MAIER**, Roland [DE/DE]; Bodelschwingstrasse 39,  
88400 BIBERACH (DE). **MARK**, Michael [DE/DE];  
Hugo-Häring-Strasse 50, 88400 BIBERACH (DE). **TA-  
DAYYON**, Mohammad [GB/DE]; Schülinstrasse 31,  
89083 ULM (DE).

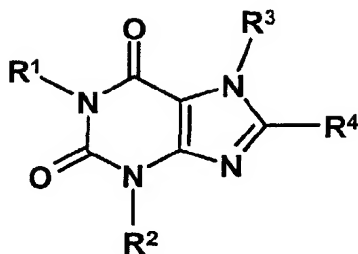
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL XANTHIN DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE XANTHINDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEI-  
MITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted xanthins of gen-  
eral formula (I) wherein R1 - R4 are defined as in Claim 1, the tau-  
tomers thereof, the stereoisomers thereof, the mixtures thereof, the pro-  
drugs and salts thereof which exhibit valuable pharmacological prop-  
erties, especially an inhibitive effect on the activity of the enzyme Dipep-  
tidylpeptidase-IV (DPP-IV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substitu-  
ierte Xanthine der allgemeinen Formel in der R1 bis R4 wie in An-  
spruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren  
Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharma-

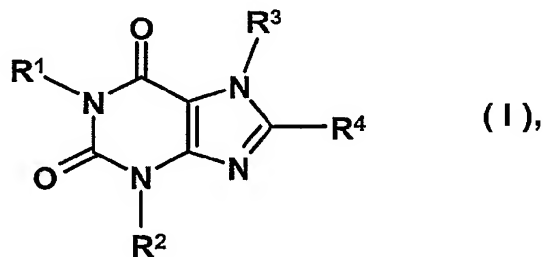
kologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-  
IV).

WO 2004/046148 A1

Neue Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung  
als Arzneimittel

---

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der  
allgemeinen Formel



- 0 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren  
Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit  
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmako-  
logische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität  
des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung  
5 zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammen-  
hang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-  
IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes  
mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein  
physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu  
0 deren Herstellung.

In der obigen Formel I bedeuten

R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

5

A eine durch eine Phenylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei die C<sub>1-6</sub>-  
Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann und wobei der  
Phenylring durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann und

R<sup>10</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, [N-(Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino]-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,



eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkynylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkinyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe oder eine Cyangruppe, oder

R<sup>11</sup> zusammen mit R<sup>12</sup>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylen- oder -CH=CH-CH=CH-Gruppe, wobei die -CH=CH-CH=CH- Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonylamino-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituiert sein kann, und

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe bedeuten,

eine Phenylgruppe, die durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, und die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert  
5 sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

0 eine Heteroaryl-C<sub>1-6</sub>-alkylgruppe, wobei die C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

eine Heteroarylgruppe,

5 eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkinylgruppe und

0 B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

5 eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Hydroxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxygruppe darstellt, wobei die vorstehend genannten Phenylringe jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>11</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis  
10 R<sup>11</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine -NR<sub>a</sub>-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R<sub>a</sub> gleich oder verschieden sein können,

eine -NH-NH-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome durch eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,

5 eine -O-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Stickstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist,

10 eine -O-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und in der R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, wobei die Phenylringe jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, Heteroaryl- oder Heteroarylmethylgruppe  
15 darstellen oder R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> zusammen eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylengruppe darstellen,

20 eine -S-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine -SO-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine -SO<sub>2</sub>-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

35 oder eine -NR<sub>a</sub>-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Stickstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

und G eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

eine durch eine Imino-Gruppe substituierte Methylengruppe, in der das Stickstoffatom durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-, Cyano-, oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Phenylgruppen durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 1,1-Ethenylen-Gruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch ein oder zwei Chlor- oder Fluoratome oder eine oder zwei C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Perfluoralkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Carboxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Heteroarylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Heteroarylsulfinyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl-, Cyano- oder Nitrogruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten Phenylgruppen durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A zusammen mit B eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinylcarbonyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinylcarbonyl-, 2,3-Dihydroindolylcarbonyl- oder 2,3-Dihydroisoindolylcarbonylgruppendarstellen, in der die Benzogruppen jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> wie vorstehend erwähnt definiert

sind und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Benzogruppe durch Stickstoffatome ersetzt sein können und die Alkylenteile der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein oder zwei Fluoratome, eine oder zwei Methylgruppen oder einer Oxo-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und D eine C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe, die durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

eine C<sub>2-3</sub>-Alkenylengruppe, die durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann,

oder eine Propinylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl- oder Tetrahydropyranylmethylgruppe,

eine Arylgruppe,

eine Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe,

eine Aryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,

5 eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

0 eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine Aryl-G-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei G eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  
5 Imino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>d</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>d</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-  
1 Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-,  
Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-  
Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe  
bedeutet,

oder eine durch eine Gruppe R<sub>e</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>e</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-  
Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch  
mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des  
Xanthingerüsts isoliert ist,

R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe  $R_f$  substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, wobei

$R_f$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituierte  
5  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituierte  $C_{5-7}$ -  
Cycloalkenylgruppe bedeutet,

o eine  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe  
substituierte  $C_{3-6}$ -Alkenylgruppe,

i eine  $C_{3-8}$ -Alkynylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Aryl- $C_{2-4}$ -alkenylgruppe,

und

$R^4$  eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-,  
 $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich  
durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-  
Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-Gruppe  
substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein  
kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine  
Aminocarbonyl-,  $C_{1-2}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-

1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

- 5 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

- 6 eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-  
gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen  
jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder  
Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind,  
7 wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoff-  
atome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome  
enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen be-  
finden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an  
Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlen-  
stoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen be-  
finden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe,  
die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen  
substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, wobei in denjenigen  
Verbindungen, in denen

die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Carbonylgruppe,  
die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe,



die Gruppe E eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

die Gruppe E eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe oder die Gruppe A eine  
5 gegebenenfalls durch eine der vorstehend erwähnten Gruppen substituierte Phenyl- oder Heteroarylgruppe und die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Ethenylengruppe bedeuten,

R<sup>4</sup> nicht die Bedeutung einer gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine  
10 oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe annehmen kann,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-  
5 [1,4]diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

0 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
5

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe  
0 substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

5

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

0

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

5

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

0 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

5

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

0

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

eine  $R^{19}$ - $C_{2-4}$ -Alkylamino-Gruppe, in der  $R^{19}$  durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des  $C_{2-4}$ -Alkylamino-Teils getrennt ist und

$R^{19}$  eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellt,

eine  $R^{19}$ - $C_{2-4}$ -Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des  $C_{2-4}$ -Alkylamino-Teils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert ist und  $R^{19}$  durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des  $C_{2-4}$ -Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei  $R^{19}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch den Rest  $R^{20}$  substituierte Aminogruppe, in der

$R^{20}$  eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für  $R^{20}$  erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest  $R^{20}$  und eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der  $R^{20}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für  $R^{20}$  erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine  $R^{19}$ - $C_{3-4}$ -alkyl-gruppe, in der der  $C_{3-4}$ -Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei  $R^{19}$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind, zu verstehen ist,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chino-

linyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-,  
5 Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch  $R_h$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein  
0 können und  $R_h$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

5 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe  
0 abgespalten ist.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

5 desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

) Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, ein Phenyl- $C_{1-3}$ -alkanol, ein

C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R<sub>p</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

R<sub>q</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>r</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich  
 5 oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkyloxy-carbonyl- oder C<sub>1-16</sub>-Alkyl-carbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy-  
 0 carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-,  
 5 tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder  
 10 C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkyloxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyloxy-carbonyl-, R<sub>p</sub>-CO-O-(R<sub>q</sub>CR<sub>r</sub>)-O-CO-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-NH-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-O-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO-Gruppe, in denen R<sub>p</sub> bis R<sub>r</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 R<sub>s</sub> und R<sub>t</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

0 Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten,

soweit nichts anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

5 Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie oben erwähnt definiert sind und

$R^4$  eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert  
0 ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine  
5 Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,  
0 oder

eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methylamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylamino-Gruppe bedeutet,

5 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und Salze.

0

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen



R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyrazinyl-, Pyrazinylmethyl-,  
5 1,3,5-Triazinyl-, 1,3,5-Triazinylmethyl-, 1,2,4-Triazinyl-, 1,2,4-Triazinylmethyl-,  
Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, 1,3-Oxazolyl-Gruppe, wobei die  
genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Cyano-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-,  
0 Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und  
zusätzlich gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch  
eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituiert  
sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -NH-NH-Gruppe oder eine -  
OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das  
0 Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe,

eine Cyaniminomethylen- oder Nitroiminomethylengruppe

5 oder eine 1,1-Ethenylengruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom  
durch eine oder zwei Trifluormethyl-, Cyano-, Nitro-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppen substituiert sein kann, wobei  
die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten  
Phenyl-Gruppen durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder  
eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-  
carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methyl-

sulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Nitro-Gruppen substituiert sein können,  
wobei diese Substituenten ebenfalls gleich oder verschieden sein können,  
bedeuten, darstellen,

5 oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder  
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

0  $R^2$  ein Wasserstoffatom,

oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^3$  eine  $C_{4-6}$ -Alkenylgruppe,

5 eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe

0 und

$R^4$  eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert  
ist,

5 eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine  
Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

0 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,  
oder

eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methyldamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethyldamino-Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$  eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrimidinylmethylgruppe, wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Cyano-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und gegebenenfalls zusätzlich durch ein ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe, -N(CH<sub>3</sub>)-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

5

$R^2$  eine Methylgruppe,

$R^3$  eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

0  

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

$R^4$  eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

5

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

10  

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

$R^1$  eine A-B-D-Gruppe, in der

15  

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Pyridinyl- oder Pyridinylmethylgruppe, in der die Phenylringe mit einer Amino-, Methoxy-, Methyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

20  

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

5 D eine Methylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

0

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

5 R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

0

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

(a) 1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

5

(b) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

)

(c) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(d) 1-[[Pyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(e) 1-[[[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(f) 1-[[[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(g) 1-[[[(2-Methyl-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(h) 1-[[[(2-Nitro-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(i) 1-[[[(4-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(j) 1-[[[(2-Methoxy-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(k) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(l) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(m) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(n) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(o) 1-[[[(3-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(p) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin und

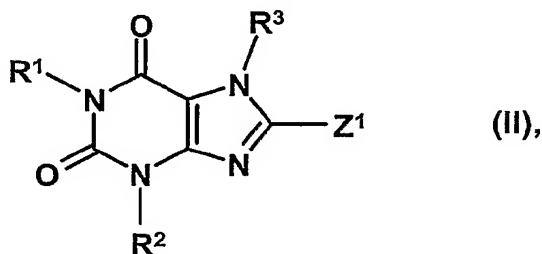
(q) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  einer der eingangs erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist:

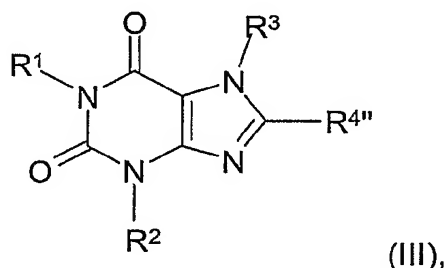
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  bis  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe, wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^{4'}-H$ , in der  $R^{4'}$  einen der für  $R^4$  eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpft ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß des Amins der allgemeinen Formel  $R^{4'}$ -H durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind und

$R^{4'}$  eine der eingangs für  $R^4$  erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, gegebenenfalls gefolgt von einer nachträglichen Alkylierung der Imino-, Amino- bzw.  $C_{1-3}$ -Alkylaminogruppe.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G.M. Wuts, Protective



Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

5

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

0

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

5

die Carbobenzyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

5

Die gegebenenfalls nachträgliche Einführung eines C<sub>1-3</sub>-Alkylrests kann mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung erfolgen.

1

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B.

mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

5

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-

0

Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

5

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

0

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-,  
5 Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

0

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder

aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Iso-

mere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

5 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer  
0 physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

5 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen  
0 diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure,  
5 Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen  
0 Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure,

Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls  
5 diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VIII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die

5 Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" , erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten  
0 Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zu-

5 pipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die

10 Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen

5 Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC <sub>50</sub> [nM]
1	27
1(1)	46
1(2)	26
1(3)	4
1(4)	13
1(5)	7
1(6)	722
1(7)	4
1(8)	42
1(9)	32
1(10)	286
1(11)	28

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(3) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnte.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus

verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. Gl 262570),

0

alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der

5 Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterol-

0 resorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder  $\beta$ 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677. Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur

5 Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. Angiotensin II Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

5

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg,

0 und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungs-

)



mitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

## Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-[(Benzylloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-  
5 carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

---

Zu 242 mg 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-  
1-yl]-xanthin und 110 mg Kaliumcarbonat in 2 ml N,N-Dimethylformamid werden 91  
μl Benzylchloracetat gegeben und das Reaktionsgemisch wird etwa drei Stunden bei  
55°C geschüttelt. Anschließend wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 5 ml  
0 Methylenchlorid und 15 ml Wasser versetzt und die organische Phase wird abge-  
trennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten  
organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 213 mg (65 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.82 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 565 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-  
0 carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 564 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxy-  
carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 550 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[(Pyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-  
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

0 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-  
butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 566 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 1-[[[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>

(6) 1-[(2-Methyl-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 564 [M+H]<sup>+</sup>

0

(7) 1-[(2-Nitro-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 595 [M+H]<sup>+</sup>

5 (8) 1-[(4-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 455, 457 [M+H]<sup>+</sup>

(9) 1-[(2-Methoxy-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

0

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 580 [M+H]<sup>+</sup>

(10) 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 5:6)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>

(11) 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

1 R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup>

(12) 1-[(3-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 455,457 [M+H]<sup>+</sup>

5 (13) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 595 [M+H]<sup>+</sup>

0 (14) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 610 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel II

5 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 15.00 g 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin und 16.00 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylsulfoxid werden 11.00 g (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben und die dicke hellbeige Suspension wird vier Stunden mit einem mechanischen Rührer bei ca. 114°C gerührt. Dann werden nochmals 900 mg (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses wird weitere zwei Stunden bei 114°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit reichlich Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird gründlich verrieben, bis keine Klumpen mehr vorhanden sind, und absaugt. Der helle Feststoff wird erneut mit Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 19.73 g (94 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>

5 (2) 1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 567 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 Schmelzpunkt: 235-237°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-[(3-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel III

#### 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

10 Zu 30.17 g 3-Methyl-8-brom-xanthin und 27.00 ml Hünigbase in 370 ml N,N-Dimethylformamid werden 17.06 g 1-Brom-2-butin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird nochmals 1 ml 1-Brom-2-butin nachgesetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Auf-

5 arbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ca. 300 ml Wasser verdünnt und der entstandene helle Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether gewaschen und im Umluft-

trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 30.50 g (84 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

0 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 297, 299 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel IV

1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 64 µl Oxalylchlorid in 2 ml Methylenchlorid wird unter Rühren bei -60°C eine Lösung aus 107 µl Dimethylsulfoxid in 0.5 ml Methylenchlorid getropft. Nach fünf Minuten wird eine Lösung aus 345 mg 1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 1.5 ml Methylenchlorid zugetropft und nach weiteren 15 Minuten werden 0.42 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird es mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (4:1 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 241 mg (70 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 565 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel V

1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

Zu einem Gemisch aus 1.00 g 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin und 677 mg Kaliumcarbonat in 25 ml N,N-Dimethylformamid werden 556 mg 2-Phenoxymethyloxiran und 110 mg Kaliumiodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. acht Stunden bei 120°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (4:1 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 446 mg (30 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 447, 449 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel VI

1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu einem Gemisch aus 250 mg 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 64 mg 2-Amino-benzylamin und 265 µl Hünigbase in 3 ml N,N-Dimethylformamid werden 162 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird  
5 etwa zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird mit 15 ml 1 N Natronlauge verrieben und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 228 mg (78 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

0 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 579 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-  
5 3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 590 [M+H]<sup>+</sup>

0 (2) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 590 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel VII

1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

hergestellt durch Verseifung von 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 4 N Kalilauge in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol (5:1) bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-  
5 piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
80:20:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 473 [M-H]<sup>-</sup>

#### Beispiel VIII

##### Chloressigsäure-(3-methoxy-benzyl)-ester

Zu 1.49 ml 3-Methoxybenzylalkohol und 1.05 ml Pyridin in 50 ml Dichlormethan wird  
unter Eisbad-Kühlung 1 ml Chloracetylchlorid getropft. Nach beendeter Zugabe wird  
5 das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Auf-  
arbeitung wird es mit Wasser versetzt und die wässrige Phase wird mehrmals mit  
Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Mag-  
nesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 2.35 g (87 % der Theorie)

0 Massenspektrum (EI): m/z = 214, 216 [M]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) Chloressigsäure-(3-nitro-benzyl)-ester

5 Massenspektrum (EI): m/z = 229, 231 [M]<sup>+</sup>



## Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

213 mg 1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 2 ml Methylenchlorid werden mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten bei 30°C geschüttelt. Zur Aufarbeitung wird es mit 15 ml 1 N Natronlauge alkalisch gestellt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phase werden eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:0 auf 70:30) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (97 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 465 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[[Pyridin-2-yl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-[[[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Triethylamin = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 466 [M+H]<sup>+</sup>

5

(5) 1-[[[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 451 [M+H]<sup>+</sup>

0 (6) 1-[[[(2-Methyl-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

(7) 1-[[[(2-Nitro-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

5

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>

(8) 1-[[[(4-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>

(9) 1-[[[(2-Methoxy-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 480 [M+H]<sup>+</sup>

5

(10) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 465 [M+H]<sup>+</sup>

0 (11) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 479 [M+H]<sup>+</sup>

(12) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 490 [M+H]<sup>+</sup>

(13) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.09 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

0 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 490 [M+H]<sup>+</sup>

(14) 1-[[3-Cyano-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>

(15) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>

)

(16) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 510 [M+H]<sup>+</sup>

;

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 1-[[3-(Pyrimidin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(2) 1-[[3-(Pyrimidin-4-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(3) 1-[[[(Pyridin-4-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (4) 1-[[[N-(Pyridin-2-yl)-N-methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(5) 1-[[[(4-Nitrophenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (6) 1-[[[(4-Cyan-2-fluorphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (7) 1-[[[(4-Methylphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(8) 1-[[[(2-Cyanphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (9) 1-[[[(3-Cyan-5-chlorphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(10) 1-[[[(Pentafluorphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (11) 1-[[[(6-Cyan-2-pyridinyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (12) 1-[[[(6-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(13) 1-[[[(5-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

(14) 1-[[[4-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (15) 1-[[[3-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(16) 1-[[[1-(Pyridin-3-yl)ethylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (17) 1-[[[N-(Pyridin-3-ylmethyl)-N-methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(18) 1-[[[Pyridin-2-yl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(19) 1-[[[Pyridin-4-yl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (20) 1-[[[3-Cyanophenyl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(21) 1-[[[3-Nitrophenyl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (22) 1-[[[N'-(Pyridin-2-yl)hydrazinocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(23) 1-[[[N'-(Pyridin-3-yl)hydrazinocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (24) 1-[[[N'-(Pyridin-4-yl)hydrazinocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(25) 1-(Phenyloxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (26) 1-[[ (Pyridin-4-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(27) 1-[[ (Pyridin-2-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0

(28) 1-[[ (Pyrimidin-5-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(29) 1-[[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5

(30) 1-[[ (2,6-Dichlor-4-trifluormethylphenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

) (31) 1-[[ (Pentafluorphenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(32) 1-[[ (3-Trifluormethoxyphenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

;

(33) 1-[[ (3,5-Dicyanphenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(34) 1-[(Phenylaminomethylcarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(35) 1-[[ (Pyridin-3-yl)aminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(36) 1-[[ (Pyridin-2-yl)aminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (37) 1-[[ (Pyridin-4-yl)aminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(38) 1-[[N-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0

(39) 1-[[ (Pentafluorophenoxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(40) 1-[[ (2-Nitrophenoxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-  
5 8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(41) 1-[[ (3-Methylsulfonylphenoxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (42) 1-[[ (1H-Pyrrol-2-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

(43) 1-[[ (Pyridin-3-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5

(44) 1-[[ (Pyridin-2-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(45) 1-[[ (Pyridin-4-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)-methyl]-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

0

(46) 1-[[ (Phenylsulfanyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(47) 1-[[[(Phenylsulfinyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (48) 1-[[[(Phenylsulfonyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(49) 1-[(Phenylaminothiocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (50) 1-[[[(Pyridin-2-yl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

5 (51) 1-[[[(Pyridin-4-yl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

(52) 1-[[[(N-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

0 (53) 1-[[[(3-Methylphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(54) 1-[[[(2-Methoxyphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (55) 1-[[[(4-Cyanphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (56) 1-[(N-Phenylcarbamidoyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(57) 1-[[[N-(Phenylamino)-N'-cyano-carbamimidoyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



(58) 1-[3-Cyan-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (59) 1-[3-Cyan-2-(pyridin-2-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(60) 1-[3-Cyan-2-[N-(pyridin-2-yl)-N-methylamino]-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (61) 1-[3-Cyan-2-(pyridin-4-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(62) 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)-3-trifluormethyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (63) 1-[3-Nitro-2-(pyridin-2-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

0 (64) 1-[2-(3-Cyanphenylamino)-3-methylsulfinyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(65) 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)-3-methylsulfonyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (66) 1-[2-(Phenylamino)-3-(pyrimidin-2-yl)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(67) 1-[3,3-Dicyan-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

) (68) 1-[3-Cyan-3-fluor-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(69) 1-[(Phenylaminosulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

(70) 1-[(Pyridin-2-yl)aminosulfonylmethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(71) 1-[(Pyridin-3-ylmethyl)aminosulfonylmethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(72) 1-[[N-(Pyridin-3-ylmethyl)-N-methylaminosulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(73) 1-[(Phenyloxymethylsulfinyl)methyl]-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(74) 1-[(Pyridin-3-yloxy)methylsulfinylmethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

(75) 1-[(Phenylamino)methylsulfinylmethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(76) 1-[(Pyridin-3-ylamino)methylsulfinylmethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(77) 1-[(Phenyloxymethylsulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(78) 1-[(Pyridin-3-yloxy)methylsulfonylmethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(79) 1-[(Phenylaminomethylsulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(80) 1-[[[(Pyridin-3-ylamino)methylsulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

## Beispiel 2

5

### Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

	Wirksubstanz	75,0 mg
0	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
5		230,0 mg

### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

5 Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge glänzt.

) Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 35    Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

## 1    Tablette enthält:

	Wirksubstanz	100,0 mg
0	Milchzucker	80,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

5

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preß-

0

fertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
und einseitiger Teilkerbe.

5

Beispiel 4Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz5    Zusammensetzung:

## 1    Tablette enthält:

	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
0	Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

5    Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und  
0 mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
0	ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

5 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
5 Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 7Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5	100 ml Suspension enthalten:	
	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
0	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
	Wasser dest.	ad 100 ml

5

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der

) Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

; Beispiel 8Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5 Beispiel 9Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

0	Wirkstoff	50,0 mg
	0,01 N Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 10,0 ml

Herstellung:

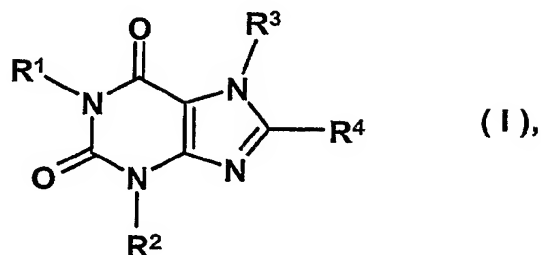
- 5 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.



Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

) R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine durch eine Phenylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei die C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann und wobei der Phenylring durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein kann und

R<sup>10</sup> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, [N-(Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino]-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-

eine N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcabonylamino-,  
 N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-carbo-  
 nylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl)-  
 C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl]-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
 C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
 aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2,5-Dioxo-imida-  
 zolidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine  
 Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyan-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-  
 carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-  
 carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
 piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcabonylgruppe,

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,  
 Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
 aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-  
 carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-  
 C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Cyan-C<sub>1-3</sub>-  
 alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-,  
 Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
 oxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
 oxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-  
 carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

5

eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

eine Mercapto-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkynylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

$R^{11}$  und  $R^{12}$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder  $C_{1-3}$ -Alkyloxygruppe oder eine Cyangruppe, oder

$R^{11}$  zusammen mit  $R^{12}$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, geradkettige  $C_{3-5}$ -Alkylen- oder  $-CH=CH-CH=CH-$ Gruppe, wobei die  $-CH=CH-CH=CH-$  Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- Trifluormethyl-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonylamino-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituiert sein kann, und

$R^{13}$  und  $R^{14}$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkyloxygruppe bedeuten,

eine Phenylgruppe, die durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  substituiert sein kann, wobei  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl- $C_{2-3}$ -alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  substituiert sein kann, wobei  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, und die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl- $C_{2-3}$ -alkinylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  substituiert sein kann, wobei  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl- $C_{1-6}$ -alkylgruppe, wobei die  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

eine Heteroarylgruppe,

eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

5 eine Heteroaryl-C<sub>2-3</sub>-alkinylgruppe und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

0

eine -NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino-, Hydroxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxygruppe darstellt, wobei die vorstehend genannten Phenylringe  
5 jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>11</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>11</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine -NR<sub>a</sub>-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R<sub>a</sub> gleich oder verschieden sein können,

eine -NH-NH-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome durch eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine -O-NR<sub>a</sub>-Gruppe, in der R<sub>a</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Stickstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist,

eine -O-CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und in der R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, wobei die Phenylringe jeweils durch die Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, Heteroaryl- oder Heteroarylmethylgruppe

darstellen oder  $R_b$  und  $R_c$  zusammen eine geradkettige  $C_{2-6}$ -Alkylengruppe darstellen,

5 eine  $-S-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

0 eine  $-SO-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine  $-SO_2-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 oder eine  $-NR_a-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Stickstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

) und G eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

eine durch eine Imino-Gruppe substituierte Methylengruppe, in der das Stickstoffatom durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Alkenyl-,  $C_{3-6}$ -Alkinyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-,  $C_{1-6}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-6}$ -alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxy-carbonylamino-,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxyl-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-oxy-, Cyano-, oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Phenylgruppen durch die Gruppen  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  substituiert sein können, wobei  $R^{10}$  bis  $R^{14}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 1,1-Ethenylen-Gruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch ein oder zwei Chlor- oder Fluoratome oder eine oder zwei  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{1-6}$ -Per-

fluoralkyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3-6</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-,  
Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-,  
Phenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Carboxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonyl-,  
Aminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)aminocarbonyl-,  
5 Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-,  
Phenylaminocarbonyl-, Heteroarylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Heteroarylsulfinyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl-, Cyano- oder Nitro-  
gruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder  
0 verschieden sein können und die genannten Phenylgruppen durch die  
Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>14</sup> wie  
vorstehend erwähnt definiert sind,

oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten, darstellen,

5 oder A zusammen mit B eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinylnylcarbonyl-, 1,2,3,4-  
Tetrahydroisochinolinylnylcarbonyl-, 2,3-Dihydroindolylcarbonyl- oder 2,3-Dihydro-  
isoindolylcarbonylgruppe darstellen, in der die Benzogruppen jeweils durch die  
Gruppen R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> substituiert sein können, wobei R<sup>10</sup> bis R<sup>13</sup> wie vorstehend  
0 erwähnt definiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Benzogruppe durch  
Stickstoffatome ersetzt sein können und die Alkylenteile der vorstehend erwähnten  
Gruppen jeweils durch ein oder zwei Fluoratom, eine oder zwei Methylgruppen  
oder einer Oxo-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich  
oder verschieden sein können,

5 und D eine C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe, die durch ein bis zwölf Fluoratom substituiert sein  
kann,

) eine C<sub>2-3</sub>-Alkenylengruppe, die durch ein bis vier Fluoratom oder Methylgruppen  
substituiert sein kann,

oder eine Propinylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

5 eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

0

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuran-ylmethyl- oder Tetrahydropyran-ylmethylgruppe,

5

eine Arylgruppe,

eine Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe,

0

eine Aryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,

eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

5

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

)

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,



eine Aryl-G-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei G eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>d</sub> substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>d</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

oder eine durch eine Gruppe R<sub>e</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>e</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüsts isoliert ist,

R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>f</sub> substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>f</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylgruppe bedeutet,

eine C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-8</sub>-Alkynylgruppe,

eine Arylgruppe oder

5

eine Aryl-C<sub>2-4</sub>-alkenylgruppe,

und

- 0 R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

- 5 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

- 0 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

- 5 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

)

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-Gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-Gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder

Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- oder eine Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, wobei in denjenigen Verbindungen, in denen

die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe, die Gruppe E eine  $-NR_a$ -Gruppe und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, in der  $R_a$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, die Gruppe E eine  $-NR_a$ -Gruppe, in der  $R_a$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe oder die Gruppe A eine gegebenenfalls durch eine der vorstehend erwähnten Gruppen substituierte Phenyl- oder Heteroarylgruppe und die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Ethenylengruppe bedeuten,

$R^4$  nicht die Bedeutung einer gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe annehmen kann,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

- 5 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

0

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

- 5 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

)

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

5

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

0

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

5

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

0

eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,

eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist und

5

R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,

0

eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist und R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch den Rest R<sup>20</sup> substituierte Aminogruppe, in der

R<sup>20</sup> eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R<sup>20</sup> und eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R<sup>20</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R<sup>19</sup>-C<sub>3-4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3-4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-,

Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

- 5 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe

- oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe in der eine oder zwei  
0 Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind, zu verstehen ist,

- 5 oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinoliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazoliny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazoliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxiny- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R<sub>h</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>h</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R<sup>4</sup> eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methyldamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylamino-Gruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und Salze.



3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

5 R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyrazinyl-, Pyrazinylmethyl-, 1,3,5-Triazinyl-, 1,3,5-Triazinylmethyl-, 1,2,4-Triazinyl-, 1,2,4-Triazinylmethyl-,  
0 Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl- oder 1,3-Oxazolyl-Gruppe, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und  
5 zusätzlich gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft und  
0

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-oder -NH-NH-Gruppe, oder eine -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

5 G eine Carbonylgruppe,

eine Cyaniminomethylen- oder Nitroiminomethylengruppe

oder eine 1,1-Ethenylengruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch eine oder zwei Trifluormethyl-, Cyano-, Nitro-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppen substituiert sein kann, wobei  
) die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten

Phenyl-Gruppen durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Nitro-Gruppen substituiert sein können, wobei diese Substituenten ebenfalls gleich oder verschieden sein können, bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>4-6</sub>-Alkenylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe

und

R<sup>4</sup> eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methyldamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylamino-Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

R<sup>1</sup> eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrimidinylmethylgruppe, wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und gegebenenfalls zusätzlich durch ein ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe, -N(CH<sub>3</sub>)-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

5

D eine Methylengruppe bedeutet,

$R^2$  eine Methylgruppe,

0

$R^3$  eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

5

$R^4$  eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

0

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 4, in denen

$R^1$  eine A-B-D-Gruppe, in der

5

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Pyridinyl- oder Pyridinylmethylgruppe, in der die Phenylringe mit einer Amino-, Methoxy-, Methyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

0

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe oder -OCH<sub>2</sub>-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder  
5 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und  
0 deren Salze.

6. Folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

5 (a) 1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(b) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

0 (c) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(d) 1-[[ (Pyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(e) 1-[[ (Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(f) 1-[[ (Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(g) 1-[[ (2-Methyl-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(h) 1-[[ (2-Nitro-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(i) 1-[[ (4-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(j) 1-[[ (2-Methoxy-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(k) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(l) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(m) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(n) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(o) 1-[[[3-Cyano-phenyl]aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(p) 1-[[[3-Methoxy-benzyloxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin und

(q) 1-[[[3-Nitro-benzyloxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

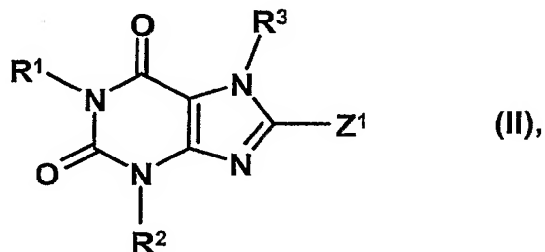
9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  einer der in Anspruch 1 erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist

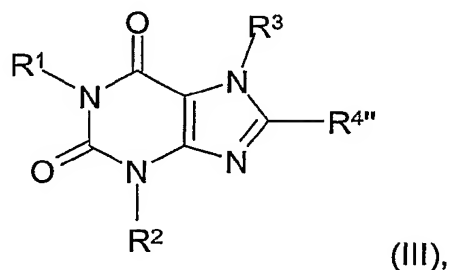
5 eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

0  $R^1$  bis  $R^3$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und  
 $Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt,  
mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^{4'}-H$ , in der  $R^{4'}$  einen der für  $R^4$  in  
Anspruch 1 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem  
5 Xanthingerüst verknüpft ist, umgesetzt wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



0 in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und  
 $R^{4''}$  eine der eingangs für  $R^4$  erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe



durch eine Schutzgruppe substituiert ist, entschützt und anschließend an der Imino-, Amino- bzw. C<sub>1-3</sub>-Alkylaminogruppe gegebenenfalls alkyliert wird, und/oder

anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen  
5 abgespalten werden und/oder

die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

0 die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt werden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12821

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D473/04 A61K31/522 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 02560 A (CHRISTIANSEN LISE BROWN ;KRISTIANSEN MARIT (DK); LUNDBECK JANE MAR) 10 January 2002 (2002-01-10) claims; examples ---	1,7-11
Y	WO 02 24698 A (SCHERING CORP) 28 March 2002 (2002-03-28) claims; examples ---	1,7-11
Y	WO 02 068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH F) 6 September 2002 (2002-09-06) claims; examples ---	1,7-11
P,Y	WO 03 004496 A (NOVO NORDISK AS) 16 January 2003 (2003-01-16) claims; examples ---	1,7-11
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2004

Date of mailing of the international search report

30/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/12821

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>WO 03 104229 A (KIRA KAZUNOBU ;RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA                      ( ) 18 December 2003 (2003-12-18)                      page 319-347; claims; figures                      -----</p>	1-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12821

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202560	A	10-01-2002	AU 6895801 A	14-01-2002
			BR 0112123 A	06-05-2003
			CA 2411864 A1	10-01-2002
			CN 1440288 T	03-09-2003
			CZ 20030019 A3	14-05-2003
			WO 0202560 A2	10-01-2002
			EP 1301187 A2	16-04-2003
			HU 0301622 A2	29-09-2003
			JP 2004502690 T	29-01-2004
			NO 20030021 A	03-03-2003
			US 2004034014 A1	19-02-2004
			US 2002161001 A1	31-10-2002
WO 0224698	A	28-03-2002	AU 9102201 A	02-04-2002
			BR 0113953 A	22-07-2003
			CA 2421910 A1	28-03-2002
			CN 1460105 T	03-12-2003
			EP 1319003 A1	18-06-2003
			HU 0303016 A2	29-12-2003
			NO 20031238 A	14-05-2003
			SK 3192003 A3	05-08-2003
			WO 0224698 A1	28-03-2002
			US 2002169174 A1	14-11-2002
WO 02068420	A	06-09-2002	DE 10109021 A1	05-09-2002
			DE 10117803 A1	24-10-2002
			DE 10140345 A1	27-02-2003
			DE 10203486 A1	31-07-2003
			CA 2435730 A1	06-09-2002
			CZ 20032296 A3	12-11-2003
			EE 200300409 A	15-12-2003
			WO 02068420 A1	06-09-2002
			EP 1368349 A1	10-12-2003
			HU 0303614 A2	01-03-2004
			NO 20033726 A	21-08-2003
			US 2002198205 A1	26-12-2002
WO 03004496	A	16-01-2003	WO 03004496 A1	16-01-2003
			US 2003105077 A1	05-06-2003
WO 03104229	A	18-12-2003	WO 03104229 A1	18-12-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12821

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D473/04 A61K31/522 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 02560 A (CHRISTIANSEN LISE BROWN ;KRISTIANSEN MARIT (DK); LUNDBECK JANE MAR) 10. Januar 2002 (2002-01-10) Ansprüche; Beispiele	1,7-11
Y	WO 02 24698 A (SCHERING CORP) 28. März 2002 (2002-03-28) Ansprüche; Beispiele	1,7-11
Y	WO 02 068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH F) 6. September 2002 (2002-09-06) Ansprüche; Beispiele	1,7-11
P,Y	WO 03 004496 A (NOVO NORDISK AS) 16. Januar 2003 (2003-01-16) Ansprüche; Beispiele	1,7-11
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12821

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 03 104229 A (KIRA KAZUNOBU ; RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA ( ) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Seite 319-347; Ansprüche; Abbildungen -----	1-11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12821

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0202560 A	10-01-2002	AU 6895801 A	14-01-2002
		BR 0112123 A	06-05-2003
		CA 2411864 A1	10-01-2002
		CN 1440288 T	03-09-2003
		CZ 20030019 A3	14-05-2003
		WO 0202560 A2	10-01-2002
		EP 1301187 A2	16-04-2003
		HU 0301622 A2	29-09-2003
		JP 2004502690 T	29-01-2004
		NO 20030021 A	03-03-2003
		US 2004034014 A1	19-02-2004
		US 2002161001 A1	31-10-2002
WO 0224698 A	28-03-2002	AU 9102201 A	02-04-2002
		BR 0113953 A	22-07-2003
		CA 2421910 A1	28-03-2002
		CN 1460105 T	03-12-2003
		EP 1319003 A1	18-06-2003
		HU 0303016 A2	29-12-2003
		NO 20031238 A	14-05-2003
		SK 3192003 A3	05-08-2003
		WO 0224698 A1	28-03-2002
		US 2002169174 A1	14-11-2002
WO 02068420 A	06-09-2002	DE 10109021 A1	05-09-2002
		DE 10117803 A1	24-10-2002
		DE 10140345 A1	27-02-2003
		DE 10203486 A1	31-07-2003
		CA 2435730 A1	06-09-2002
		CZ 20032296 A3	12-11-2003
		EE 200300409 A	15-12-2003
		WO 02068420 A1	06-09-2002
		EP 1368349 A1	10-12-2003
		HU 0303614 A2	01-03-2004
		NO 20033726 A	21-08-2003
		US 2002198205 A1	26-12-2002
WO 03004496 A	16-01-2003	WO 03004496 A1	16-01-2003
		US 2003105077 A1	05-06-2003
WO 03104229 A	18-12-2003	WO 03104229 A1	18-12-2003